

PCT/JP 2004/004623

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

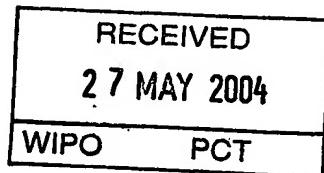
31.3.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2003年 3月31日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-094508  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-094508]



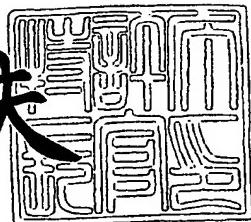
出願人 協和醸酵工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 H15-0544K7  
【提出日】 平成15年 3月31日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/343 ACD  
A61K 31/357 ACD  
A61K 31/57 ACD  
A61K 31/573 ACD  
A61P 11/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内  
【氏名】 三重 元弥

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内  
【氏名】 真部 治彦

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社  
【代表者】 平田 正

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

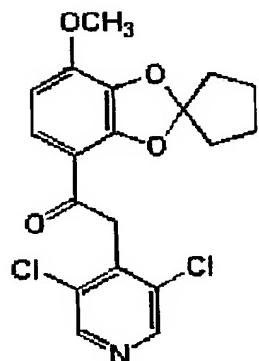
【書類名】 明細書

【発明の名称】 医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a)式 (I)

【化1】

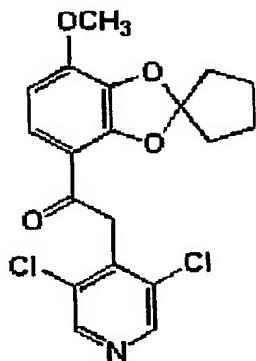


で表される 7- [2- (3, 5-ジクロロ-4-ピリジル) -1-オキソエチル] -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩と (b)ステロイド剤とを含有する医薬組成物。

【請求項2】 ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 (a)式 (I)

【化2】

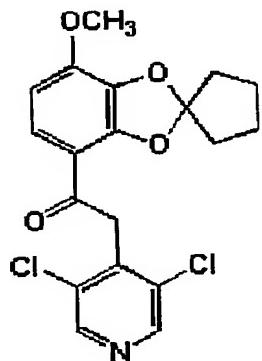


で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール-2, 1'}\text{-シクロペ$ ンタン] またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤を有効成分とする同時にまたは時間をして別々に投与するための慢性閉塞性肺疾患 (COPD) または喘息の治療剤。

**【請求項 4】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項 3 記載の COPD または喘息の治療剤。

**【請求項 5】 (a)式 (I)**

**【化3】**

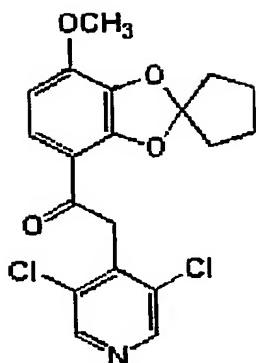


で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール-2, 1'}\text{-シクロペ$ ンタン] またはその薬理学的に許容される塩を含有する第 1 成分と (b) ステロイド剤を含有する第 2 成分を有することを特徴とするキット。

**【請求項 6】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項 5 記載のキット。

**【請求項 7】 (a)式 (I)**

## 【化4】

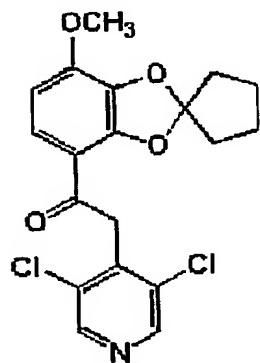


で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロペニタン}]$  またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とするCOPDまたは喘息の治療用キット。

**【請求項8】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ブレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項7記載のCOPDまたは喘息の治療用キット。

**【請求項9】** ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

## 【化5】



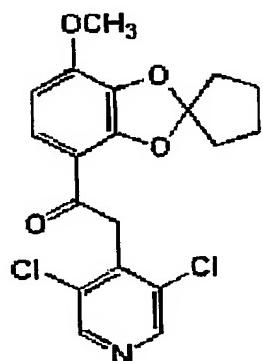
で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロペニタン}]$

ンタン] またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項10】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項9記載の7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩。

**【請求項11】** ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

**【化6】**

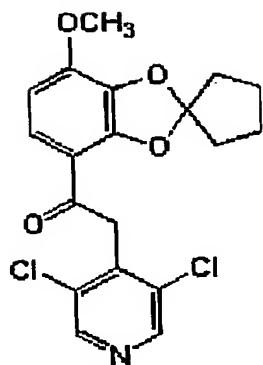


で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

**【請求項12】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項11記載の医薬組成物。

**【請求項13】 (a)式(I)**

## 【化7】



で表される  $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロペ$ ンタン] またはその薬理学的に許容される塩および(b)ステロイド剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするCOPDまたは喘息の治療方法。

**【請求項 14】** ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである請求項 13 記載のCOPDまたは喘息の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、ホスホジエステラーゼ-IV阻害剤（PDE-IV阻害剤）とステロイド剤とを含有する医薬組成物に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

従来、PDE-IV阻害剤とステロイド剤との併用が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息等の呼吸器疾患の治療に有用であることが知られている（特許文献1参照）。

。

一方、 $7 - [2 - (3, 5\text{-ジクロロ}-4\text{-ピリジル}) - 1\text{-オキソエチル}] - 4\text{-メトキシースピロ} [1, 3\text{-ベンゾジオキソール}-2, 1'\text{-シクロペ$ ンタン] またはその薬理学的に許容される塩をPDE-IV阻害剤として用いることが知

られている（特許文献2参照）。

### 【0003】

#### 【特許文献1】

国際公開第01/32127号パンフレット

### 【0004】

#### 【特許文献2】

国際公開第96/36624号パンフレット

### 【0005】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物等を提供することにある。

### 【0006】

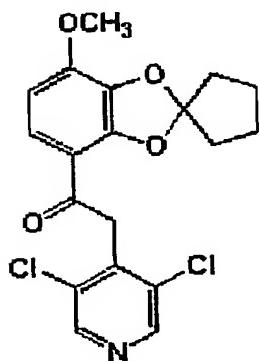
#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(14)に関する。

(1) (a)式(I)

### 【0007】

#### 【化8】



### 【0008】

で表される7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペ

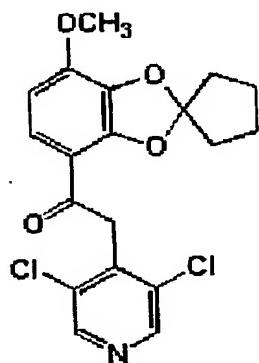
ンタン] またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤とを含有する医薬組成物。

(2) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記 (1) 記載の医薬組成物。

(3) (a)式 (I)

【0009】

【化9】



【0010】

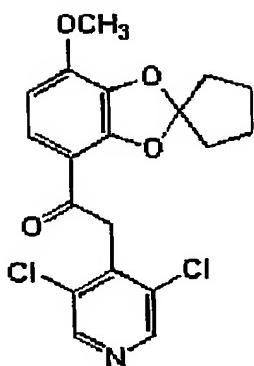
で表される 7-[2-[3, 5-ジクロロ-4-ピリジル]-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩と (b) ステロイド剤を有効成分とする同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのCOPDまたは喘息の治療剤。

(4) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記 (3) 記載のCOPDまたは喘息の治療剤。

(5) (a)式 (I)

【0011】

## 【化10】



## 【0012】

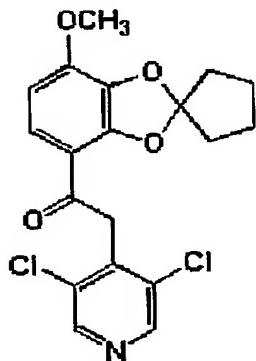
で表される 7 - [2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - オキソエチル] - 4 - メトキシースピロ [1, 3 - ベンゾジオキソール - 2, 1' - シクロペニタン] またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と (b) ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

(6) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記 (5) 記載のキット。

(7) (a)式 (I)

## 【0013】

## 【化11】



## 【0014】

で表される 7 - [2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 1 - オキソエチル]

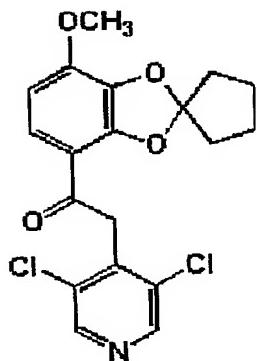
] -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)ステロイド剤を含有する第2成分を有することを特徴とするCOPDまたは喘息の治療用キット。

(8) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記(7)記載のCOPDまたは喘息の治療用キット。

(9) ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)

### 【0015】

#### 【化12】



### 【0016】

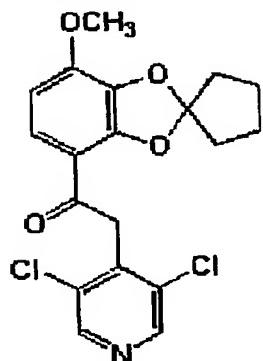
で表される7-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩。

(10) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記(9)記載の7-[2-(3, 5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩。

(11) ステロイド剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式 (I)

【0017】

【化13】



【0018】

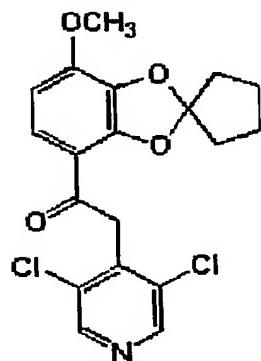
で表される 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

(12) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記(1)記載の医薬組成物。

(13) (a)式 (I)

【0019】

【化14】



## 【0020】

で表される  $7-[2-(3,5-\text{ジクロロ}-4-\text{ピリジル})-1-\text{オキソエチル}]$  -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩および(b)ステロイド剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするCOPDまたは喘息の治療方法。

(14) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリドまたはフランカルボン酸モメタゾンである上記(13)記載のCOPDまたは喘息の治療方法。

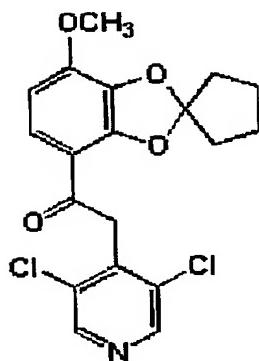
## 【0021】

## 【発明の実施の形態】

式(I)

## 【0022】

## 【化15】



## 【0023】

で表される  $7-[2-(3,5-\text{ジクロロ}-4-\text{ピリジル})-1-\text{オキソエチル}]$  -4-メトキシースピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1' -シクロペンタン] を、以下化合物(I)という。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

## 【0024】

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

#### 【0025】

次に、化合物（I）の製造方法について説明する。

化合物（I）は、W096/36624に記載の方法により製造することができる。

化合物（I）には、互変異性体等の立体異性体が存在し得るが、本発明の医薬組成物、COPDまたは喘息の治療剤、キット、COPDまたは喘息の治療用キットおよびCOPDまたは喘息の治療方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができ、本発明の化合物（I）には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が包含される。

#### 【0026】

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

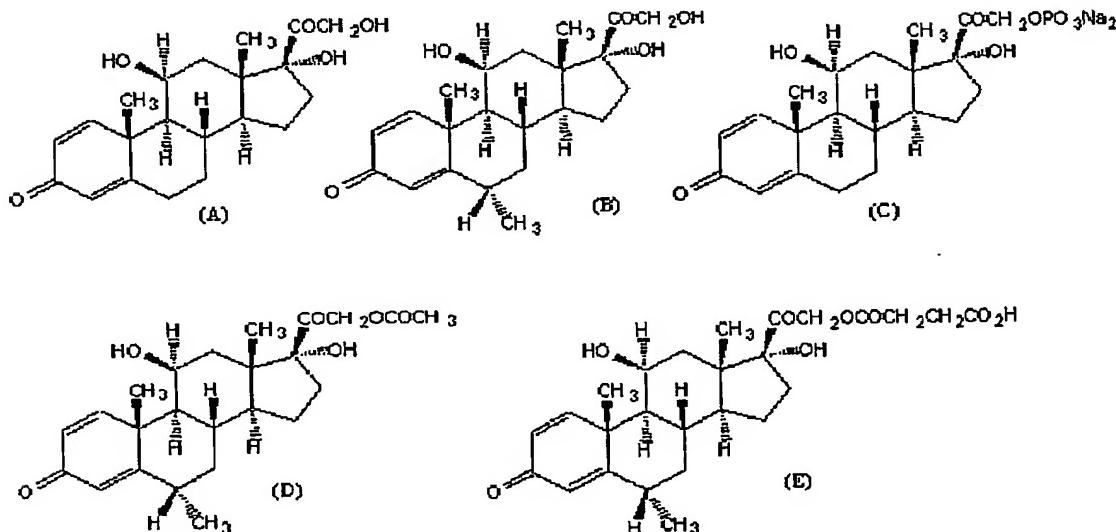
また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の医薬組成物、COPDまたは喘息の治療剤、キット、COPDまたは喘息の治療用キットおよびCOPDまたは喘息の治療方法に使用することができ、本発明の7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]に包含される。

#### 【0027】

ステロイド剤としては、炎症起因物質であるサイトカイン、マスト細胞、好酸球等の減少作用、炎症細胞の遊走または活性化の抑制作用等を有するステロイド誘導体またはその薬理学的に許容される塩であればいざれでもよいが、例えばそれぞれ下記の式（A）～（E）で表されるプレドニゾロン（prednisolone）、メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）、リン酸プレドニゾロンナトリウム（prednisolone sodium phosphate）、酢酸メチルプレドニゾロン（prednisolone acetate）、コハク酸メチルプレドニゾロン（prednisolone succinate）等のプレドニゾロン誘導体、

## 【0028】

## 【化16】

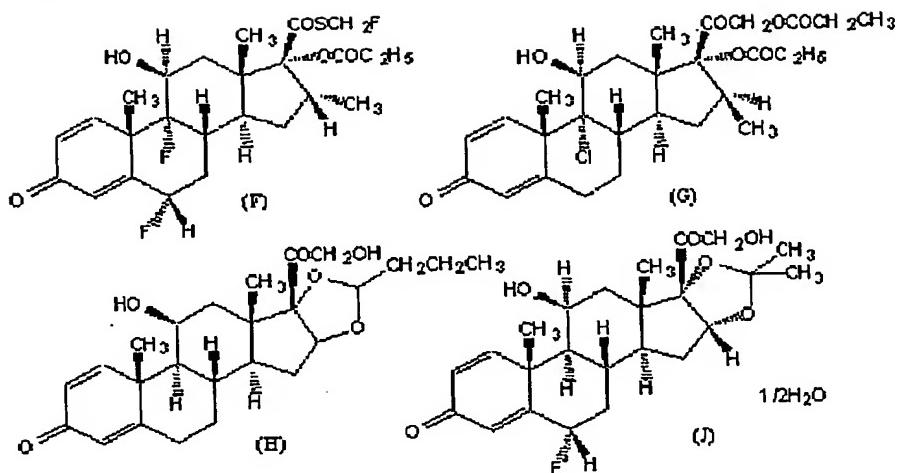


## 【0029】

それぞれ下記の式（F）～（K）で表されるプロピオン酸フルチカゾン（fluticasone propionate）、プロピオン酸ベクロメタゾン（beclometasone dipropionate）、ブデソニド（budesonide）、フルニソリド（flunisolide）、フランカルボン酸モメタゾン（mometasone furoate）等、それぞれ下記の式（L）～（O）で表される酢酸コルチゾン（cortisone acetate）、ヒドロコルチゾン（hydrocortisone）、コハク酸ヒドロコルチゾン（hydrocortisone succinate）、酢酸フルドロコルチゾン（fludrocortisone acetate）等のコルチゾン誘導体、

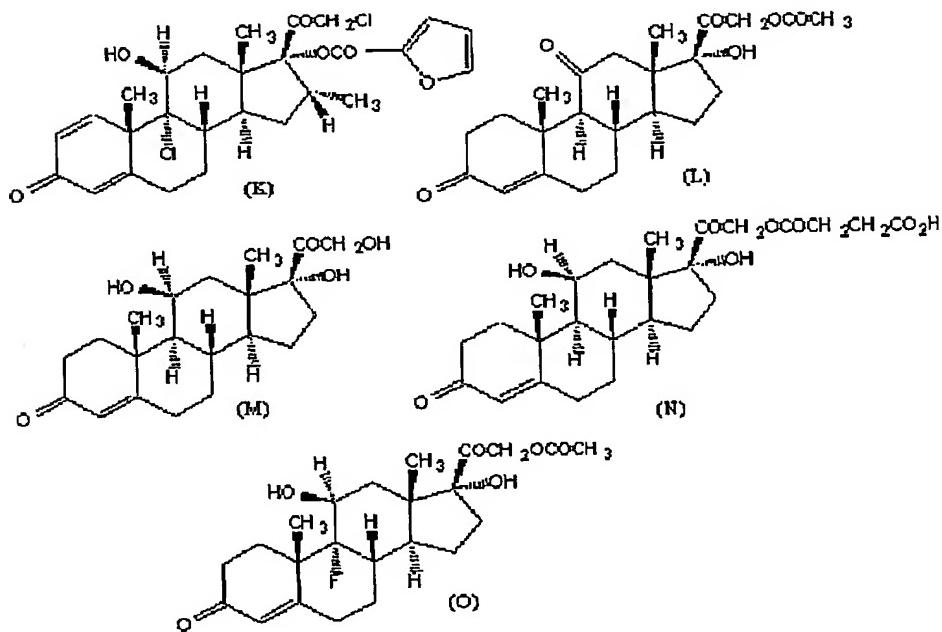
## 【0030】

## 【化17】



## 【0031】

## 【化18】



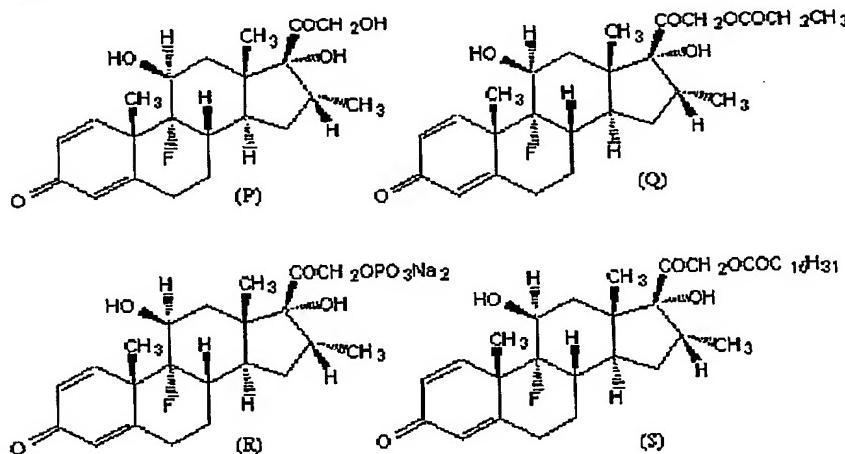
## 【0032】

それぞれ下記の式 (P) ~ (S) で表されるデキサメタゾン (dexamethazone)、プロピオン酸デキサメタゾン (dexamethazone propionate)、リン酸デキサメタゾンナトリウム (dexamethazone sodium phosphate)、パルミチン酸デキサメタゾン (dexamethazone palmitate) 等のデキサメタゾン誘導体、それぞれ下記

の式 (T) ~ (U) で表されるベタメタゾン (betametasone)、ジプロピオニ酸ベタメタゾン (betametasone dipropionate) 等のベタメタゾン誘導体、それぞれ下記の式 (V) ~ (X) で表されるトリアムシノロン (tiramcinolone)、トリアムシノロンアセトニド (tiramcinolone acetonide)、酢酸パラメタゾン (parametasone acetate) 等、プレドニゾン (prednisone)、酢酸ハロプレドン (halopredone acetate) 等があげられる。

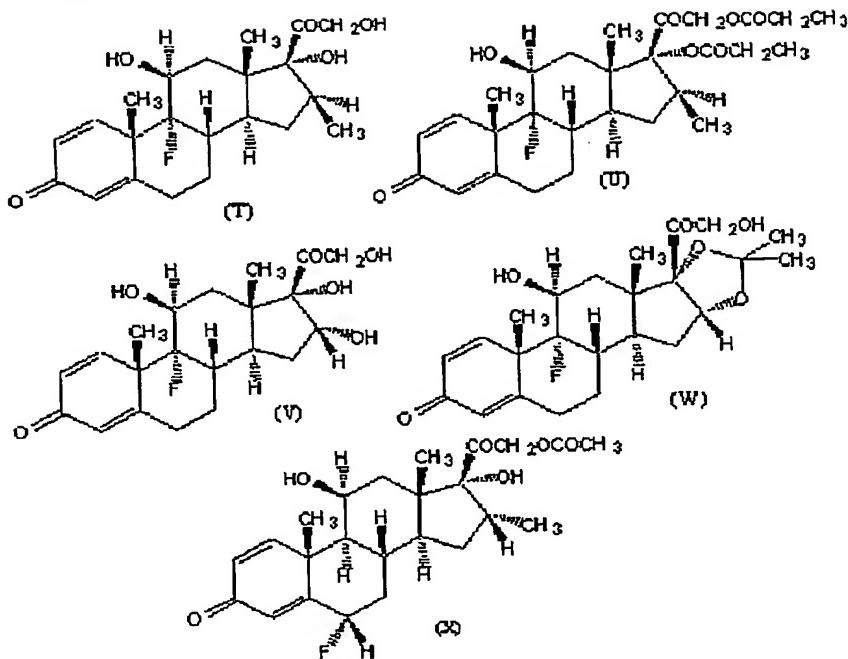
## 【0033】

## 【化19】



## 【0034】

## 【化20】



## 【0035】

また、これらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物（I）の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）およびそれらの水和物等もあげられ、これらを単独でまたは組み合わせて用いてよい。

本発明の医薬組成物は、例えば呼吸器疾患の治療等に使用することができ、中でも炎症性の呼吸器疾患の治療等に使用することができ、より具体的には喘息、気管支喘息、COPD、肺気腫、慢性気管支炎、成人呼吸促迫症候群、間質性肺炎、肺纖維症、好酸球性肺炎等の治療に使用することができる。

## 【0036】

本発明の医薬組成物、またはCOPDもしくは喘息の治療剤で使用される化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤（合剤）としても複数の製剤の組み合わせとしても使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

きる。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤、またはドライパウダー、エアロゾル等の吸入剤等の形態として用いることが好ましい。

### 【0037】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤との好ましい用量比（重量/重量）は、使用するステロイド剤との組み合わせ、ステロイド剤の効力等に応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1/50（化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩/ステロイド剤）～50000/1、好ましくは1/10～1000/1で用いられる。

### 【0038】

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば(a)化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と、(b)ステロイド剤を含有する第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

### 【0039】

該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤、吸入剤等のキットがあげられる。吸入剤のキットにおいては、一般的に使用される定量噴霧式吸入器（MDI）、粉末吸入器等と組み合わせることもでき、上記第1成分と第2成分の投与のための1またはそれ以上の吸入装置が含まれていてもよい。例えば、上記第1成分の有効用量単位を含むドライパウダーを含むカプセルおよび上記第2成分の有効用量単位を含むドライパウダーを含むカプセルと共に、カプセルからのドライパウダーの送達に適合する1またはそれ以上のドライパウダー吸入装置等が含まれていてもよい。また、薬剤貯蔵部分が上記第1成分のドライパウダーを含む薬剤貯蔵部分と上記第2成分のドライパウダーを含む薬剤貯蔵部分からなる多用量ドライパウダー吸入器（MDPI）も

当該キットに含まれる。

#### 【0040】

また、本発明のCOPDまたは喘息の治療方法は、上記で記載した医薬組成物またはCOPDもしくは喘息の治療剤で使用される化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤の使用または投与方法と同様にして実施できる。つまり、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせて投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせて投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

#### 【0041】

次に、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩およびステロイド剤を同時投与することによるCOPDまたは喘息の治療効果について試験例により具体的に説明する。

#### 【0042】

##### 試験例1 腫瘍壞死因子（TNF）- $\alpha$ 產生抑制作用

BALB/c系マウス（雄性、7週齢、日本チャールスリバー）に3重量/容量%チオグリコレート1mLを腹腔内投与し、72時間後に腹腔浸出液を回収し、腹腔浸出細胞を調製する。調製した細胞を96穴プレートに $5 \times 10^4$ 個播き、リポポリサッカライド（LPS；E. coli 055由来:B5、 $1000 \mu\text{g/mL}$ ）存在下6時間培養する。培養上清を回収し、ELISA法で培養上清中のTNF- $\alpha$ 量を測定する。試験化合物は1容量/容量% RPMI1640のジメチルスルホキシド（DMSO）液（DMSO-RPMI液）に溶解し、LPSと一緒に添加する（試験化合物添加群）。また、DMSO-RPMI液をLPSと一緒に添加したもの（溶媒添加群、DMSO-RPMI液のみを添加したもの）を無添加群とする。TNF- $\alpha$  產生の抑制率（%）は下記の式にしたがって計算する。

#### 【0043】

## 【数1】

$$\text{抑制率} (\%) = \frac{\text{溶媒添加群} - \text{試験化合物添加群}}{\text{溶媒添加群} - \text{無添加群}} \times 100$$

## 【0044】

## 試験例2 ラット抗原誘発気道好酸球浸潤に対する抑制作用

6週齢の雄性BNラット（日本チャールズ・リバー社）に卵白アルブミン1 mg (OVA、シグマ社製) および水酸化アルミニウム200 mg (和光純薬社製) を生理食塩液1 mL (大塚製薬工場社製) に懸濁したものを1 mL皮下投与した後、百日咳死菌懸濁液0.5 mL ( $2 \times 10^{10}$  個/1 mL生理食塩液、科研製薬社製) を腹腔内投与することにより能動感作する。能動感作の14日後にプラスチックチャンバー (30×50×30 cm) 内にラットを入れ、1重量/容量% OVAの生理食塩液を10分間吸入させて抗原暴露を行う。吸入には超音波ネブライザー（オムロン社製）を使用する。常法により、試験化合物（化合物（I）もしくはその薬理的に許容される塩および/またはステロイド剤）と乳糖（Pharmatose 325M：登録商標、DVM社製）からなる製剤（以下、試験化合物-乳糖製剤という）を調製し、0.125重量/容量% チロキサポール（アレベール：登録商標、アズウェル社製）に試験化合物-乳糖製剤を懸濁する。得られた懸濁液をさらに0.125重量/容量% チロキサポールで希釈し、目的濃度の試験化合物の投与用懸濁液を調製する。また、0.125重量/容量% チロキサポールに乳糖のみを2.5 mg/mLとなるように溶解したものを投与溶媒として調製する。抗原暴露の30分前に、投与溶媒または試験化合物の投与用懸濁液をラットの左右の気管支にそれぞれ100  $\mu$ Lずつ、計200  $\mu$ L気管支内投与する。感作ラットに試験化合物の投与用懸濁液を気管支内投与し、1重量/容量%OVA-生理食塩液を吸入させた群を化合物（I）添加群、投与溶媒を感作ラットに気管支内投与し、1重量/容量%OVA-生理食塩液を吸入させた群を溶媒投与群、感作ラットに投与溶媒を気管支内投与し、生理食塩液のみを吸入させた群を生理食塩液群とする。

。

## 【0045】

抗原暴露24時間後に気管支肺胞洗浄（BAL）を実施する。すなわち、ラットを

ペントバルビタール（大日本製薬社製）腹腔内投与により麻酔し、気管カニューレを介して生理食塩液で肺胞腔内を洗浄し、気管支肺胞洗浄液（BALF）を得る。

BALF中の総白血球数は自動血球カウンター（日本光電社製）を用いて測定する。また、細胞の塗抹標本を作成し、ギムザ染色をした後、光学顕微鏡にて観察し、好酸球の細胞数を数えて比率を算出する。好酸球数は総白血球数に好酸球の細胞数比率を掛け合わせて算出する。BALF中の好酸球数の抑制率（%）は下記にしたがって計算する。

#### 【0046】

##### 【数2】

$$\text{抑制率（%）} = \frac{\text{溶媒投与群の好酸球数} - \text{化合物（I）添加群の好酸球数}}{\text{溶媒投与群の好酸球数} - \text{生理食塩液群的好酸球数}} \times 100$$

#### 【0047】

上述したように、本発明に使用される医薬組成物またはCOPDもしくは喘息の治療剤は、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物またはCOPDもしくは喘息の治療剤は、錠剤等の経口的または吸入剤、注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を見て別々に使用または投与することができる。

#### 【0048】

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を適宜用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

**【0049】**

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、大豆油等の植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

また、吸入剤は活性成分を粉末または液状にして、吸入噴射剤または担体中に配合し、適当な吸入容器に充填することにより製造される。また上記活性成分が粉末の場合は通常の機械的粉末吸入器を、液状の場合はネブライザー等の吸入器をそれぞれ使用することもできる。ここで吸入噴射剤としては従来公知のものを広く使用でき、フロン-111、フロン-112、フロン-211、フロン-222、フロン-113、フロン-114、フロン-123、フロン-142c、フロン-134a、フロン-227、フロン-C318、1,1,1,2-テトラフルオロエタン等のフロン系化合物、プロパン、イソブタン、n-ブタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、窒素ガス、炭酸ガス等の圧縮ガス等を例示できる。さらに必要に応じて、上記に例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

**【0050】**

上記の目的で、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、以下の用量で投与するのが好ましい。

**【0051】**

経口的に例えば錠剤として投与する場合、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、成人一人当たり、それぞれ0.01～1000mgと0.01～1000mg、好ましくは0.05～300mgと0.1～300mg、さらに好ましくは0.1～200mgと0.5～200mg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

**【0052】**

非経口的に例えば注射剤または吸入剤として投与する場合、化合物（I）また

はその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を、成人一人当たり、それぞれ $1\mu\text{g} \sim 100\text{ mg}$ と $0.01 \sim 1000\text{ mg}$ 、好ましくは $5\mu\text{g} \sim 30\text{ mg}$ と $0.05 \sim 100\text{ mg}$ 、さらに好ましくは $10\mu\text{g} \sim 20\text{ mg}$ と $0.1 \sim 10\text{ mg}$ 、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

### 【0053】

また上記の目的で、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤を単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で1つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。

### 【0054】

以下に、本発明の態様を実施例で説明する。

### 【0055】

#### 【実施例】

##### 実施例1：錠剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	20 mg
乳糖	143.4mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	200 mg

### 【0056】

##### 実施例2：錠剤（プレドニゾロン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。プレドニゾロン40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方	プレドニゾロン	20 mg
	乳糖	143.4mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
		200 mg

### 【0057】

#### 実施例3：錠剤（化合物（I）とプレドニゾロンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物（I）40g、プレドニゾロン40g、乳糖246.8gおよび馬鈴薯澱粉40gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（I）20mgおよびプレドニゾロン20mgを含有する）を得る。

処方	化合物（I）	20 mg
	プレドニゾロン	20 mg
	乳糖	123.4mg
	馬鈴薯澱粉	20 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
		200 mg

### 【0058】

## 実施例4：注射剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（I）1gを精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
	2.00mL

## 【0059】

## 実施例5：注射剤（メチルプレドニゾロン）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。メチルプレドニゾロン1gを精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得る。

処方 メチルプレドニゾロン	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
	2.00mL

## 【0060】

## 実施例6：注射剤（化合物（I）とメチルプレドニゾロンの単剤）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物（I）1gおよびメチルプレドニゾロン1gを精製大豆油に溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンプランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり化合物（I）2mgおよびメチルプレドニゾロン2mgを含有する）を得る。

処方 化合物（I）	2 mg
メチルプレドニゾロン	2 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72mL
	2.00mL

### 【0061】

#### 実施例7：ドライパウダー吸入剤（化合物（I））

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、化合物（I）を粉碎する（体積平均粒子径：5～20μm）。得られた化合物（I）の粉碎物と乳糖（Pharmatose325M；登録商標、DMV社製）とを重量比1：5で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

処方 化合物（I）	16.7 mg
乳糖	83.3 mg
	100 mg

### 【0062】

#### 実施例8：ドライパウダー吸入剤（ブデソニド）

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、ブデソニドを粉碎する（体積平均粒子径：共に5～20μm）。得られたブデソニドの粉碎物と乳糖（Pharmatose325M；登録商標、DMV社製）とを重量比1

:10で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

処方 ブデソニド	9.1 mg
乳糖	90.9 mg
	100.0 mg

### 【0063】

実施例9：ドライパウダー吸入剤（化合物（I）とブデソニドの単剤）

常法により、次の組成からなるドライパウダー吸入剤を調製する。ジェットミルを用いて、化合物（I）とブデソニドをそれぞれ粉碎する（体積平均粒子径：5～20 $\mu$ m）。得られた化合物（I）とブデソニドそれぞれの粉碎物と乳糖（Pharmatose325M；登録商標、DMV社製）とを重量比10:5:50で混合し、ドライパウダー製剤を得る。該製剤は慣用のドライパウダー吸入器により、投与が可能である。

処方 化合物（I）	15.4 mg
ブデソニド	7.7 mg
乳糖	76.9 mg
	100.0 mg

### 【0064】

#### 【発明の効果】

本発明により、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン]またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物等が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 呼吸器疾患の治療等に有用なホスホジエステラーゼIV阻害剤（PDE-IV阻害剤）とステロイド剤とを含有する医薬組成物を提供すること。

【解決手段】 7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩とステロイド剤とを含有する医薬組成物、7-[2-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-1-オキソエチル]-4-メトキシースピロ[1,3-ベンゾジオキソール-2,1'-シクロペンタン] またはその薬理学的に許容される塩と(b)ステロイド剤とからなる同時にまたは時間を置いて別々に投与するための慢性閉塞性肺疾患（COPD）または喘息の治療剤等を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-094508

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
氏名 協和醸酵工業株式会社